

Einfluß von Antirheumatika auf die Leberfunktion bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Regina Dickmann geb. Pfaff
aus Goßfelden

Marburg 1978

Aus der Medizinischen Poliklinik der Philipps-Universität Marburg/Lahn
Komm. Leiter: Prof. Dr. Kaffarnik

Einfluß von Antirheumatika auf die Leberfunktion bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Regina Dickmann geb. Pfaff
aus Goßfelden

Marburg 1978



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Universität Marburg am: 25. August 1978

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Neurath
Referent: Professor Dr. S. Massarrat
Correferent: Dr. Schubotz

Inhaltsverzeichnis

=====

<u>I. Einleitung</u>	4
1. Leberzellschädigung bei rheumatoider Arthritis	4
2. Leberschädigung durch Medikamente	5
2.1. Antiphlogistika	6
2.2. Goldsalze	7
2.3. Hormone	8
2.3.1. Glukokortikoide	9
3. Fragestellung	10
<u>II. Methodik und Ergebnisse</u>	12
1.1. Patienten	12
1.2. Untersuchungen	15
1.3. Gruppeneinteilung	16
1.3.1. Dauer der Erkrankung	16
1.3.2. Schwere der Erkrankung	16
1.3.3. Rheumafaktor	17
1.3.4. Lebensalter der Patienten	17
1.3.5. Medikamentöse Therapie	17
2. Ergebnisse	20
2.1. Gesamtkollektiv	21
2.1.1. Dauer der Erkrankung	21
2.1.2. Schweregrad der Erkrankung	21
2.1.3. Rheumafaktor	24
2.1.4. Lebensalter	25
2.1.5. Therapiegruppen	25

III. Diskussion	30
-----------------	----

IV. Zusammenfassung	39
---------------------	----

V. Literaturverzeichnis	40
-------------------------	----

I. Einleitung:

=====

1. Leberzellschädigung bei rheumatoider Arthritis:

Schon 1953 wurden von Rössle und Klinge unabhängig voneinander morphologische Leberveränderungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis häufiger als in ihrem übrigen Untersuchungs-gut gefunden. Seitdem sind von verschiedenen Untersuchern Leberschäden bei ihren Rheumapatienten beschrieben worden (Taubner 1963, Schäfer 1962, Langness u.a. 1969, Rau und Kühn 1972).

Diese Schädigung äußert sich einmal in laborchemischen Veränderungen, besonders in einer Erhöhung der Konzentration der alkalischen Phosphatase im Serum und im pathologischen Ausfall der Bromsulphaleinretention (Langness 1969, Kendall et al. 1970, Dyer et al. 1971, Hilton et al. 1974). Die rheumatoide Arthritis wird dabei als Systemerkrankung angesehen, die außer den Gelenken den gesamten Organismus in Mitleidenschaft zieht (siehe auch Cockel et al. 1971). Dabei gab es die These, daß die beobachtete Mitbeteiligung der Leber als eigenständige Organmanifestation der rheumatischen Systemerkrankung, nämlich als " rheumatoide Hepatitis " zu verstehen sei. Von dieser Vorstellung ist man aber wieder abgerückt, da histologische Untersuchungen von Leberpunktaten keine für diese Erkrankung spezifischen Befunde erbrachten, sondern nur eine ganz unspezifische Mitreaktion des Leber-Mesenchyms (Langness u.a. 1969, Taubner 1963, Schäfer 1962), die auch von den verschiedensten anderen extrahepatischen Erkrankungen verursacht werden kann, z. B. von Ulcera duodeni et ventriculi, Cholecystitis, Pankreatitis und Bronchiektasen (Wepler und Wildhirt 1968).

Als relativ unbeachteter Nebenfund wird häufig eine verschiedengradige Leberzellverfettung und das Auftreten von Glykogenkernen beschrieben (Langness u.a. 1969, Vido 1965), die von den Autoren unter anderem auf toxische oder diabetische Einflüsse zurückgeführt werden.

In den meisten Untersuchungen wird darauf hingewiesen, daß keine Korrelation zwischen der Ausprägung des histologischen Befundes einerseits und dem Schweregrad, der Dauer oder Aktivität der Erkrankung oder der laborchemischen Funktionsproben andererseits nachweisbar war.

2. Leberschädigung durch Medikamente:

Aber neben derartigen Allgemeinerscheinungen, die die Leberfunktion beeinträchtigen können, gibt es auch die verschiedensten toxischen Wirkungen durch Medikamente auf die Leber. Das Spektrum reicht dabei von den direkten Lebergiften - wie DDT und Chloroform -, die reproduzierbar bei Mensch und Tier schwere Schäden hervorrufen, bis zu den indirekt toxisch wirkenden Medikamenten, die nur bei besonderer Disposition - die entsprechenden Möglichkeiten wurden von anderen Autoren ausführlich behandelt - ihre schädliche Wirkung auf die Leber entfalten (Thaler 1968).

In dieser zweiten Gruppe nun finden wir alle in der Rheumatherapie verwendeten Pharmaka wieder (Thaler 1968, Dölle und Martini 1959, 1962) so die am häufigsten benutzten Antiphlogistika und Antirheumatika wie Indometacin, Phenylbutazon und die Salizylate, die Goldsalze und verschiedene Hormone (Anabolika, Cortikosteroide). Das heißt also, daß alle diese Medikamente, die die Rheumapatienten täglich einnehmen - und kaum einer ist ohne derartige Therapie - unter bestimmten Voraussetzungen eine toxische, die Leberfunktion beeinträchtigende Wirkung ausüben können.

In den nächsten Abschnitten sollen daher die bisher bekannt gewordenen Vergiftungserscheinungen von seiten der Leber für die verschiedenen Medikamente bzw. Medikamentengruppen, die in der Rheumatherapie Verwendung finden, gesondert dargestellt werden.

2.1. Antiphlogistika

Indometacin kann in ganz seltenen Fällen offenbar eine hepatitisähnliche Parenchymschädigung der Leber hervorrufen. Jacobs (1967) berichtet über schwere, tödlich verlaufene Leberschädigungen bei mehreren Kindern, die wegen einer juvenilen rheumatoiden Arthritis über mehrere Monate mit Indometacin in einer Dosierung bis zu 180 mg/die (entsprechend 9 mg/kg Körpergewicht) behandelt worden waren. Kelsey und Scharyi (1967) haben einen Fall von schwerer Hepatitis bei einem 12-jährigen Jungen dokumentiert, die wahrscheinlich auf Indometacin zurückzuführen ist. Er hatte 6 Monate lang 2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag Indometacin wegen einer juvenilen rheumatoiden Arthritis erhalten. Dabei entsprach das klinische Bild einer Kombination von toxischer und cholestatischer Schädigung (siehe auch Dölle 1975). Zimmermann (1969) erwähnt ebenfalls Indometacin als Ursache von schweren hepatozellulären Schädigungen.

Auf Phenylbutazon werden mehrere, tödlich verlaufene Hepatitis-Fälle, die zum größten Teil mit einem Ikterus einhergingen, zurückgeführt. Dabei wird darauf hingewiesen, daß sehr hohe Dosen dieses Präparates das Hepatitis-Risiko steigern (Muscato-Baron 1966, Meyler/Herxheimer 1968).

Über die Wirkung der Salizylate bzw. des Aspirins auf die Leber von chronisch Rheumakranken sind in den letzten Jahren zahlreiche und widersprüchliche Veröffentlichungen erschienen. Einige Autoren berichten über Transaminasenanstiege und Verlängerung der Prothrombinzeit bei vorwiegend jugendlichen Patienten mit rheumatoider Arthritis, die sehr hohe Dosen von Salizylat bekommen hatten.

Nach Reduktion bzw. Absetzen der Medikation waren die gefundenen

Veränderungen vollständig reversibel (Athreya et al. 1975, Faivre et al. 1970, N.N. Lancet 1974). Die kritische Serumkonzentration der Acetylsalicylsäure scheint bei 25 mg% zu liegen. Iancu (1976) fand ebenfalls bei Kindern und auch bei Erwachsenen einen Anstieg der Transaminasen, der auf Dosisreduktion verschwand. Bei zusätzlichen biop-tischen Untersuchungen fanden sich parallel zum Enzymverhalten schwere, toxische Leberzellschädigungen. Faivre und Mitarbeiter (1970) haben nicht-rheumakranke Patienten untersucht, die unter anderem in suizidaler Absicht sehr hohe Dosen Aspirin zu sich genommen hatten, und weder Enzymveränderungen noch eine Erhöhung der BSP-Retention gefunden. Lediglich leichte Störungen der Blutgerinnung waren zu entdecken. Auch Masheter und Hardy (1970) halten eine Leberzellschädigung durch Aspirin nicht für sehr wahrscheinlich. Denn bei 23 von ihnen untersuchten Rheuma-Patienten konnten sie nur bei zweien Transaminasenveränderungen feststellen, wobei sie keine parallel verlaufende Erhöhung der Alkoholdehydrogenase fanden, die sie für einen sehr spezifischen Indikator für Leberzellschäden halten.

Seaman und Plotz (1976) fanden bei 4 von 20 Patienten mit rheumatoider Arthritis reversible Transaminasenerhöhungen bei im übrigen normalen Leberfunktionsproben, während sie bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses regelmäßig deutliche Lebertest-Veränderungen auf Aspirin-Behandlung hin nachweisen konnten. Möglicherweise ist dies Folge einer durch den Lupus herabgesetzten Empfindlichkeit der Leber auf Aspirin.

2.2. Goldsalze

Nach Goldbehandlung sind vorwiegend cholestatische, aber auch hepatozelluläre Leberschädigungen bekannt (Burger/Langness 1969, Langness/Burger 1970 , Meyler/Herxheimer 1968, Dölle/Martini 1959 und 1962, Witzgall 1967). Während Witzgall von einer dosis-

abhängigen toxischen Wirkung spricht, die bei kunstgerechter Therapie eigentlich nicht auftreten dürfe, halten Burger und Langness die Goldschädigung eher für ein toxisch-allergisches Geschehen, das dosisunabhängig in Gang kommt.

Bei ihren Patienten nämlich waren, im Gegensatz zu von Witzgall berichteten Fällen, Nebenwirkungen - wenn überhaupt - zu Beginn der Therapie aufgetreten, weshalb sie für eine Überempfindlichkeitsreaktion, die ja auch für andere Arzneimittel diskutiert wird, plädieren.

Die These der Idiosynkrasie infolge einer immunologischen Störung wird zur pathogenetischen Erklärung von hämatologischen Nebenwirkungen auch von Schattenkirchner (1974) erwähnt. Bei ihm und auch bei Witzgall (1967) sind die möglichen toxischen Wirkungen auf die übrigen Körperorgane übersichtlich zusammengestellt.

2.3. Hormone

Abgesehen von Cortison, dem ein eigener Abschnitt gewidmet ist, werden Rheumapatienten häufig mit verschiedenen Hormonen, wie Anabolika, Oestrogenen und Androgenen, behandelt. Sie dienen jedoch nicht der anti-rheumatischen Therapie, sondern z.B. der Hebung des oft sehr reduzierten Allgemeinzustandes, und werden aus diesem Grund hier besprochen.

Von vielen dieser Hormone, z.B. Methandrostenolon, sind toxische Schädigungen der Leber bekannt:

Es gibt Enzym- und BSP-Retentions-Anstiege und auch rein cholestatische Veränderungen (Wernze/Spech 1974, Hansten 1974, Dölle/Martini 1959/1962).

Nach Krüskemper (1975) gibt es auch übereinstimmende Strukturen, die für die Lebertoxizität der verschiedenen Steroidhormone verantwortlich sind.

Alle C-18 und C-19 Steroide, also alle Oestrogene, Gestagene,

Androgene und Anabolika seien, abhängig von ihrer räumlichen Struktur, potentiell lebertoxisch: bedingt wird diese Toxizität durch das Vorhandensein einer Alkylgruppe in 17-alpha-Position der Steroidmoleküle, weiterhin ist die Zahl und Lage der Doppelbindungen im Molekül von großer Bedeutung. Auch Krüskemper berichtet von cholestatischen Wirkungen und von Erhöhungen der BSP-Retention und der entsprechenden Serum-Enzyme.

2.3.1. Glukokortikoide

In der antirheumatischen Therapie ist seit langem die Lang- und Kurzzeitanwendung von Glukokortikoiden sehr verbreitet und führt oft zu verblüffenden symptomatischen Erfolgen.

Auch von diesen Wirkstoffen ist ein toxischer Effekt auf die Leber bekannt. Man kann z. B. in vielen Fällen Veränderungen an der Leber sehen, die gehäuft auch bei Patienten mit Diabetes mellitus auftreten - wobei der genaue ursächliche Zusammenhang offenbleiben muß: eine Hepatomegalie mit kräftiger Leberzellverfettung und Glykogenkernen der Hepatozyten (Thaler 1966, Dölle/Martini 1959 und 1962), die sich laborchemisch z. B. in einer Erhöhung der BSP-Retention bemerkbar machen kann.

Die BSP-Ausscheidung aus der Zelle kann nach Cook et al. (1968) durch eine Cortisonbehandlung beschleunigt werden - untersucht wurde das jedoch nur bei Hepatitis-Kranken, bei denen auch die Ausscheidungsfunktionen der Leber beeinträchtigt sind.

3. Fragestellung

Durch laborchemische und bioptische Befunde wurde in den verschiedensten Untersuchungen eine unspezifische Mitreaktion der Leber bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gefunden, die zu einer Störung der Leberzellfunktion führen kann. Die Ursache dieser Leberveränderungen wurde jedoch immer in der rheumatischen Erkrankung bzw. deren Aktivität als solcher gesehen, die vorangegangene medikamentöse Therapie blieb weitgehend berücksichtigt.

Wir sehen jedoch, daß die in der Rheumatherapie gebräuchlichen Medikamente alle in irgend einer Form eine toxische Wirkung auf die Leber entfalten und dadurch ihrerseits die Leberzellfunktion beeinträchtigen können.

Dieser Gedanke wurde zum ersten Mal von Kappert, Börngen und Massarrat (1974) aufgegriffen, die in einer retrospektiven Untersuchung von 87 Patienten eine mögliche Abhängigkeit der Leberfunktion von der anti-rheumatischen Therapie untersuchten. Es stellte sich heraus, daß die Patienten, die länger als 6 Monate während des Beobachtungszeitraums in der Medizinischen Poliklinik Marburg Steroide erhalten hatten, deutlich höhere Werte von BSP-Retention und alkalischer Phosphatase aufwiesen als die Patienten, die neben der üblichen antiphlogistischen Therapie mit Goldsalzen, nicht aber mit Cortison behandelt worden waren. Die Unterschiede zwischen diesen beiden Therapiegruppen waren statistisch signifikant.

Abhängigkeiten der Leberfunktion von Dauer, Stadium oder immunologischem Verhalten (Rheumafaktor) der Erkrankung waren nicht nachweisbar gewesen.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde eine prograde Studie geplant, in der die gleiche Patientengruppe, insbesondere im Hinblick auf die Leberfunktion, einer gründlichen Nachuntersuchung unterzogen werden sollte. Dabei ist jedoch in dem dazwischenliegenden Zeitraum die vorherige Therapie nicht unbedingt weitergeführt worden, sondern sie richtete sich jeweils nach den individuellen und klinischen Bedürfnissen. Es sollte untersucht werden, ob trotz der sich dadurch ergebenden Vermischung der ursprünglichen Therapiegruppen die gefundenen Ergebnisse erhärtet werden können, das heißt also, ob sich wieder eine Abhängigkeit der Leberzellfunktion von der angewandten Therapie nachweisen ließe.

Diese Studie ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

II. Methodik und Ergebnisse:

1.1. Patienten:

Die in der Voruntersuchung im Jahr 1971 untersuchte Patienten-
gruppe bestand aus 87 Personen. Bei der speziell für diese
Fragestellung erfolgten Nachuntersuchung im Jahr 1973 hatte sich
die Gruppe auf 70 Personen verringert. Von den fehlenden 17
Patienten waren 9 unserer Einladung nicht gefolgt, 3 waren ver-
zogen und sahen sich deshalb außerstande, zur Untersuchung zu
kommen, 1 Patient war in der Zwischenzeit gestorben, 2 Patienten
konnten wegen verschwundener Karteikarten nicht mehr eingeladen
werden, weitere 2 Patienten konnten nicht mehr berücksichtigt
werden, da bei ihnen eine Azathioprin-Behandlung begonnen worden
war.

Alle Patienten hatten nach den Kriterien der American Rheumatism
Association (Ropes u.a. 1958) eine klassische oder eine ein-
deutige rheumatoide Arthritis. Bei keinem war eine akute Hepatitis
oder ein Ikterus beobachtet worden, auch das HB-Antigen war in
keinem Fall nachweisbar. Der älteste Patient war 82 Jahre, der jüngste
32 Jahre alt. Weitere kennzeichnende Daten zeigt Tabelle 1.

	Frauen	Männer	gesamt
Patientenzahl	50	20	70
Krankheitsdauer in Jahren	13,5	6,9	11,6
Beobachtungszeit in unserer Klinik in Jahren	8,1	4,8	7,1
Alter in Jahren	52,7	56,4	53,8

Tabelle 1: Angaben zur untersuchten Patientengruppe
(die angegebenen Zahlen sind Mittelwerte).

Betrachtet man die Verteilung der Gruppe auf die verschiedenen Schweregrade der rheumatoiden Arthritis entsprechend den Stadien nach Steinbrocker (Steinbrocker u.a. 1949), so findet man eine recht gleichmäßige Verteilung (siehe Tabelle 2)

Stadium	Kennzeichnung	Patientenzahl
I	Röntgenologisch Osteoporose ohne De- struktionen	13
II	Rö.: Osteoporose, evtl. geringe Knorpel- bzw. Knochendstruktionen, umgebende Muskelatrophie	14
III	Rö.: Osteoporose mit Knochen- und Knorpelde- struktion, ausgeprägte Muskelatrophie, Subluxation, ulnare Deviation, Hyperexten- sion	19
IV	wie III, zusätzlich knöcherne oder fibröse Ankylose	24

Tabelle2: Stadienverteilung nach Steinbrocker

Während der recht langen Beobachtungszeit in unserer Klinik (siehe Tabelle 1) wurden 53 der 70 Patienten mit Glukokortikoiden behandelt, ganz unterschiedlich lang und in wechselnden Dosierungen, jeweils den individuellen Bedürfnissen angepaßt. In den der letzten Untersuchung (1973) vorangegangenen zwei Jahren wurden 27 Patienten mit Glukokortikoiden behandelt (siehe auch Kap. II, 1.3.5.).

Bei 31 Patienten wurde während der Beobachtungszeit eine Goldbehandlung begonnen, die bei 23 Patienten auch in den letzten beiden Jahren noch durchgeführt wurde.

Die Gründe für den Abbruch der Goldtherapie waren verschieden:

Bei 4 Patientinnen waren Hautallergien aufgetreten, bei einer davon kam ein Transaminasenanstieg (SGOT 52 mU/ml, SGPT 76 mU/ml) - jedoch ohne Ikterus - hinzu.

Die Golddosierung reichte in diesen vier Fällen von gesamt 190 mg bis 670 mg Aurothioglukose, das heißt, die Unverträglichkeit war gleich zu Anfang der Therapie aufgetreten.

Aber auch nach längerer Therapiedauer gab es unerwünschte Nebenwirkungen, wenn auch seltener. Eine Patientin entwickelte nach einer Goldmenge von 1075 mg (= 2150 mg Aurothioglukose) eine Bluteosinophilie, eine andere nach einer Menge von 2170 mg Gold (= 4340 mg Aurothioglukose) eine Hautallergie. Bei einer weiteren Patientin wurde nach 990 mg Aurothioglukose eine Hämaturie und ein Abfall der roten Blutkörperchen beobachtet und die Behandlung abgebrochen. Etwa 1,5 Jahre später wurde jedoch ein erneuter Therapieversuch mit Gold unternommen, diesmal traten keinerlei Nebenwirkungen auf.

Der Grund für den Abbruch der Goldtherapie nach Dosierungen von 1790 mg bzw. 2350 mg Aurothioglukose in den restlichen beiden Fällen ist in der ungenügenden oder nicht zufriedenstellenden Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode bei diesen Patienten zu suchen.

Bei keinen unseren Patienten wurde ein Ikterus als Hinweis auf eine goldbedingte cholestatische Hepatose beobachtet.

1.2. Untersuchungen

Bei allen Patienten wurden im Jahr 1973 folgende Untersuchungenbefunde ausgewertet:

1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)
nach Westergreen in mm der 1. Stunde
2. Gesamteiweiß (g/100 ml) und Elektrophorese
(Albumin, alpha-2-, gamma-Globulin) des Blutserums
(rel%)
3. Transaminasen, SGOT und SGPT (mU/ml)
normal bis 12 mU/ml
4. Alkalische Phosphatase, optimierte Standard-
methode
normal bis 40 mU/ml
5. Gamma-Glutamyltranspeptidase (gGT)
normal bis 30 mU/ml
6. Eisen (Mikrogramm/100 ml)
7. Bromsulphaleinretention (BSP) nach 45 min. bei einer
Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht
normal bis 0,45 mg/100 ml
8. Gewicht in Prozent vom Normalgewicht, das gleich 100% gesetzt
wurde. Die Bestimmung des Normalgewichts richtete sich nach
den Tabellen der Build and Blood Pressure Study (1959)
8. HB-Antigen (Überwanderungselektrophorese)
- 10 Rheumafaktor

Die Untersuchungen 3. - 5. wurden im UV-Test mit dem Photometer Eppendorf und der Testkombination der firma Boehringer Mannheim durchgeführt. Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des Student's-t-Test's durchgeführt; p-Werte, die größer als 0,05 waren, wurden als nicht signifikant (n.s.) bezeichnet. Bei p-Werten $\leq 0,05$ wurde die entsprechende Zahl angegeben.

1.3. Gruppeneinteilung

Zu den vergleichenden statistischen Untersuchungen wurden die Patienten nach im Folgenden beschriebenen Merkmalen in verschiedene Gruppen eingeteilt.

1.3.1 Dauer der Erkrankung

Hier sollte ein Einfluß der Dauer der Erkrankung auf die genannten Untersuchungsbefunde, insbesondere auf die Leberfunktion, untersucht werden. Dazu wurden drei Gruppen gebildet, mit denen jeweils Zeiträume von etwa fünf Jahren erfaßt wurden (siehe Tabelle 3).

Es erschien nicht sinnvoll, die Gruppe G noch zu unterteilen, da nach so langer Krankheitsdauer keine weitere Differenzierung mehr zu erwarten ist. Wegen der dabei gefundenen ungleichmäßigen Verteilung ist allerdings ein statistischer Vergleich der gefundenen Mittelwerte sehr fragwürdig.

Gruppe	Dauer in Jahren	Patientenzahl
E	0 - 5	15
F	6 - 10	21
G	mehr als 10	34

Tabelle 3: Verteilung nach der Krankheitsdauer

1.3.2. Schweregrad der Erkrankung

Zur Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung wird die Stadieneinteilung nach Steinbrocker (1949) berücksichtigt. Dabei haben wir die Stadien I und II - ohne wesentliche röntgenologische Veränderungen - sowie die Stadien III und IV - mit röntgenologischen Veränderungen - zusammengefaßt. Das ergibt die in Tabelle 4 beschriebene Verteilung.

<u>Stadium</u>	<u>Patientenzahl</u>
I - II	27
III - IV	43

Tabelle 4: Verteilung der Patienten entsprechend
den Stadien nach Steinbrocker

1.3.3. Rheumafaktor

Es wurde der Nachweis des Rheumafaktors im Latex-Test berücksichtigt. Auch hier ist eine sehr ungleichmäßige Verteilung entstanden, die als erhebliche Fehlerquelle bei statistischen Mittelwert-Vergleichen anzusehen ist (siehe Tabelle 5).

<u>Rh.-F.</u>	<u>positiv</u>	<u>negativ</u>
Patientenzahl	55	15

Tabelle 5: Verteilung entsprechend dem Nachweis des
Rheumafaktors

1.3.4. Lebensalter der Patienten

Da es Hinweise gab, daß die Leberfunktion mit zunehmendem Lebensalter abnehme (Thompson u.a. 1965), wurde auch das Alter der Patienten zur Zeit der Untersuchung (1973) in die Vergleiche mit einbezogen. Dabei wurden jedoch nur das Körpergewicht, die Bromsulphaleinretention, die alkalische Phosphatase und die gGT berücksichtigt, da hier am ehesten Unterschiede zu erwarten waren. Die sich ergebende Verteilung ist in Tabelle 6 dargestellt.

1.3.5. Medikamentöse Therapie

Schließlich wurden die Patienten Gruppen zugeordnet, die entsprechend der medikamentösen Therapie gebildet worden

waren. Für die Zuordnung zu den einzelnen Gruppen war ausschlaggebend, welche Medikamente die Patienten in den vorangegangenen zwei Jahren erhalten hatten. Die Begründung für die Wahl dieses Zeitraums wird in der Diskussion gegeben. Die sich ergebende Verteilung und die Merkmale der einzelnen Gruppen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Gruppe	Alter	Patientenzahl
L	bis 40 Jahre	11
M	41 - 50 Jahre	15
N	51 - 60 Jahre	22
O	über 60 Jahre	22

Tabelle 6: Verteilung entsprechend dem Lebensalter der Patienten

Gruppe	Therapie	Patientenzahl
A	Antiphlogistika (z.B. Salicylate, Indometacin, Phenylbutazon)	27
B	wie A, plus Aurothioglukose	16
C	wie A, plus Glukokortikoide	20
D	wie A, plus B plus C	7

Tabelle 7: Verteilung der Patienten entsprechend der erhaltenen Therapie

Dabei wurde das Gold in Form von Aurothioglukose in einer Dauertherapie entsprechend der Empfehlung von Witzgall (1967) verabreicht. In Gruppe B betrug die durchschnittliche Menge Aurothioglukose 3,5 g in 3,6 Jahren, in Gruppe D 4,1 g in 4 Jahren. Der Goldgehalt von Aurothioglukose beträgt 50%.

Die durchschnittliche Cortisonsdosis betrug in Gruppe C 5 mg/die Prednison (bzw. Prednison-Äquivalenzdosis), in Gruppe D 7/die. Dabei wurde am häufigsten Prednison verwendet, nämlich bei 13 Patienten der Gruppe C und bei 6 der Gruppe D. Triamcinolon wurde bei 4 Patienten der Gruppe C verwendet, Fluocortolon bei 2 Patienten aus C und bei einem aus D, Paramethason bei einem aus Gruppe C.

Die Dosierung der Antiphlogistika richtete sich nach den üblichen therapeutischen Richtlinien und den individuellen Bedürfnissen. Gebräuchliche Therapierichtlinien finden sich z. B. bei Seidel und Siering (1973).

Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen werden - entsprechend der oben vorgegebenen Gliederung - im nächsten Kapitel gesondert dargestellt und erläutert.

2. Ergebnisse

2.1. Gesamtkollektiv

Zunächst einmal fanden sich Veränderungen, die auch üblicherweise bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erwartet werden. Die BSG war beschleunigt, das Serumeisen erniedrigt. Die Serum-Elektrophorese zeigte ebenfalls Verschiebungen, die bei einer chronischen Entzündung zu erwarten sind. Die Albuminfraktion war zu Gunsten der alpha-2- und gamma-Globuline vermindert (siehe Tabelle 8).

Untersuchung	mittlerer Wert
BSG (mm/1.h)	26,4
iFe (yg %)	51,5
Albumin (rel %)	55,9
alpha-2- (rel %)	9,7
gamma (rel %)	17,5
Ges.-Eiweiß (g%)	7,6
Gewicht (% vom Norm.Gew.)	100,6

Tabelle 8: Mittlere Werte von Laboruntersuchungen der Gesamt-Gruppe

Auch die Störung der Leberzellfunktion wurde sichtbar (siehe Tabelle 9). Deutlich häufiger als normal fanden sich pathologische Werte für die BSP und die AP, während die Transaminasen und die gGT nur bei einzelnen Patienten erhöht waren. Dabei waren nie zwei oder mehr Enzyme bei einem Patienten gleichzeitig erhöht. Das durchschnittliche Gewicht des Gesamtkollektivs entsprach dem Normalgewicht (siehe Tabelle 8). Bei keinem Patienten war das HB-Antigen nachweisbar.

Untersuchung	Patientenzahl	Prozent
alk.Phosphatase	20	28,6
BSP	34	48,6
gGT	3	4,3
SGOT	1	1,4
SGPT	3	4,3

Tabelle 9: absolute und relative Häufigkeit von pathologischen Serum-Enzym-Werten und der BSP bei der untersuchten Gruppe von 70 Patienten

2.1.1. Dauer der Erkrankung

Die Untersuchungsergebnisse sind offenbar von der Dauer der Erkrankung unabhängig. Die Mittelwerte der einzelnen Parameter unterscheiden sich in den drei Untergruppen nicht wesentlich von denen des Gesamtkollektivs. Insbesondere läßt sich keine Zunahme der Leberschädigung mit zunehmender Krankheitsdauer nachweisen (siehe Tabelle 10).

Einzig der Rheumafaktor ist bei den länger Kranken deutlich häufiger nachweisbar als bei den erst kurz Erkrankten (Tabelle 10).

Gruppe	Rheumafaktor positiv	negativ	gesamt
E (bis 5 Jahre)	9	6	15
F (6 bis 10 Jahre)	20	1	21
G (über 10 Jahre)	26	8	34

Tabelle 10: Häufigkeit des Rheumafaktor-Nachweises bei Aufschlüsselung nach der Krankheitsdauer

2.1.2. Schweregrad der Erkrankung

Mit zunehmendem Schweregrad findet sich eine deutliche Zunahme der " Allgemeinsymptome " Sideropenie, Dysproteinämie und BSG-Beschleunigung.

Untersuchungen	E		F		G		p.Wert
	bis 5 Jahre		6-10 Jahre		über 10 Jahre		
	n=15		n=21		n=34		
Alter (Jahre)	54,2	± 15,2	54,7	± 11,5	53,1	± 10,8	n.s.
BSG (mm)	21,0	± 22,4	26,6	± 22,3	28,0	± 22,9	n.s.
Ges.Eiweiß g%	7,5	± 0,75	7,7	± 0,54	7,5	± 0,6	n.s.
Albumin rel%	57,4	± 8,8	55,6	± 7,6	54,1	± 9,9	n.s.
alpha-2-G rel.%	8,7	± 2,0	10,3	± 2,1	9,9	± 1,9	E/F 0,05
gamma-Gl. rel.%	17,6	± 7,2	17,1	± 5,7	17,6	± 3,9	n.s.
GOT (mU/ml)	4,7	± 1,7	4,1	± 2,1	5,1	± 2,8	n.s.
GPT (mU/ml)	6,1	± 3,4	4,5	± 1,9	6,9	± 7,2	n.s.
AP (mU/ml)	31,8	± 18,7	35,9	± 13,6	34,9	± 11,8	n.s.
gGT (mU/ml)	9,7	± 4,6	12,6	± 5,5	14,4	± 9,4	n.s.
Eisen (yg%)	57,0	± 16,3	44,4	± 32,6	50,6	± 24,9	n.s.
BSP (mg%)	0,54	± 0,53	0,51	± 0,37	0,58	± 0,7	n.s.
Gewicht (%v.NormG.)	104,8	± 11,8	103,8	± 17,0	96,99 [±]	17,3	n.s.

Tabelle 11: Mittelwerte der Untersuchungen, gegliedert nach der
Erkrankungsdauer

Stadien (Steinbrocker)	I'II n=27	III-IV n=43	p-Wert
Alter (Jahre)	49,7 $\pm$ 12,8	56,4 $\pm$ 10,7	n.s.
BSG (mm)	15,7 $\pm$ 13,3	32,6 $\pm$ 24,6	0,01
Ges.Eiweiß	7,4 $\pm$ 0,7	7,6 $\pm$ 0,5	n.s.
g%			
Albumin	59,2 $\pm$ 5,9	53,9 $\pm$ 6,4	0,001
rel%			
alpha-2-Gl.	8,9 $\pm$ 2,6	10,2 $\pm$ 2,0	n.s.
rel.%			
gamma-Gl.	15,6 $\pm$ 4,0	18,7 $\pm$ 5,6	0,05
rel.%			
SGOT (mU/ml)	4,7 $\pm$ 1,9	6,2 $\pm$ 7,4	n.s.
SGPT (mU/ml)	5,6 $\pm$ 2,9	6,5 $\pm$ 6,5	n.s.
AP (mU/ml)	29,1 $\pm$ 9,5	38,0 $\pm$ 15,2	0,01
gGT (mU/ml)	11,2 $\pm$ 7,1	13,9 $\pm$ 7,9	n.s.
Eisen (yg%)	61,7 $\pm$ 28,8	45,1 $\pm$ 20,0	0,01
BSP (mg%)	0,45 $\pm$ 0,49	0,46 $\pm$ 0,28	n.s.
Gewicht (% v. Normal-Gew.)	106,7 $\pm$ 12,5	96,9 $\pm$ 17,5	n.s.

Tabelle 12: Mittelwerte der Untersuchungen gemäß dem Schwere-
grad der Erkrankung gegliedert.

Auch die alkalische Phosphatase zeigt einen signifikanten Anstieg (siehe Tabelle 12). Doch insgesamt läßt sich auch hier keine Abhängigkeit der Leberzellfunktion von dem Schweregrad der Erkrankung nachweisen.

2.1.3. Rheumafaktor

Die Untersuchungsergebnisse zeigen sich nahezu unbeeinflußt vom Nachweis des Rheumafaktors (siehe Tabelle 13). Lediglich das Gesamteiweiß im Serum ist bei den Rheumafaktor-positiven Patienten gegenüber den anderen erhöht . Die gleiche Tendenz zeigt sich auch bei der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), hier gelingt der statistische Nachweis wegen der großen Streubreite der Werte nicht. Wiederum läßt sich keine Abhängigkeit der Leberzellfunktion von diesem Parameter zeigen.

Rheumafaktor	Positiv		Negativ		p-Wert
Alter (Jahre)	56,3	± 10,9	44,7	± 11,1	0,01
BSG (mm)	28,2	± 22,9	18,3	± 19,3	n.s.
Ges.Eiweiß(g%)	7,7	± 0,5	7,1	± 0,9	0,01
Albumin(rel%)	55,6	± 6,3	57,2	± 8,0	n.s.
alpha-2-G (rel%)	9,7	± 1,8	10,0	± 2,8	n.s.
gamma-G (rel%)	17,6	± 6,0	15,8	± 4,0	n.s.
SGOT (mU/ml)	5,5	± 5,3	4,6	± 2,5	n.s.
SGPT (mU/ml)	6,2	± 5,9	6,0	± 3,5	n.s.
AP (mU/ml)	35,7	± 14,3	30,4	± 12,1	n.s.
gGT (mU/ml)	13,1	± 7,7	12,1	± 7,7	n.s.
Eisen (yg%)	50,3	± 24,9	56,0	± 25,6	n.s.
BSP (mg%)	0,53	± 0,37	0,43	± 0,47	n.s.
Gewicht (in%)	101,1	- 17,6	100,2	- 11,4	n.s.

Tabelle 13: Untersuchungsergebnisse in Abhängigkeit vom Nachweis des Rheumafaktors.

Positiv n=55, negativ n=15.

2.1.4. Lebensalter

Hier zeigen sich deutliche Unterschiede nur zwischen der ältesten und der jüngsten Gruppe:

Das Körpergewicht nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab, die alkalische Phosphatase steigt an. Die Bromsulphaleinretention ist vom Alter der Patienten unbeeinflusst. Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen sind in Tabelle 14 zusammengefaßt.

	AP (mU/ml)	gGT (mU/ml)	BSP (mg%)	Gewicht (in%)	n
L	26,2 $\pm$ 8,0	9,8 $\pm$ 5,1	0,47 $\pm$ 0,51	100,9 $\pm$ 11,2	11
M	32,1 $\pm$ 12,1	15,7 $\pm$ 8,6	0,53 $\pm$ 0,33	100,3 $\pm$ 14,6	15
N	33,1 $\pm$ 8,3	10,4 $\pm$ 6,3	0,42 $\pm$ 0,45	102,0 $\pm$ 15,9	22
O	40,9 $\pm$ 18,3	14,9 $\pm$ 8,7	0,71 $\pm$ 0,52	94,8 $\pm$ 18,4	22
p-Wert	L/O 0,05	n.s.	n.s.	L/O 0,05	

Tabelle 14: Ausgewählte Ergebnisse in Abhängigkeit vom Lebensalter

L = 40 Jahre,
M = 41 - 50 Jahre,
N = 51 - 60 Jahre,
O über 60 Jahre.

2.1.5. Therapiegruppen

Es finden sich - wie in der Voruntersuchung von Kappert und Mitarbeitern (1974) - statistisch signifikante Unterschiede bei den Untersuchungen, die auf eine Schädigung der Leberzellfunktion hinweisen, in Abhängigkeit von der angewandten Therapie. Diese Unterschiede zeigen sich zwischen der Gruppe B und der Gruppe C, das heißt also, zwischen der Gold- und der Steroid-behandelten Gruppe, Alkalische Phosphatase und Bromsulphaleinretention sind in der Steroid-behandelten Gruppe C deutlich höher als in der Gold-behandelten Gruppe B, während Transaminasen und gGT

sich neutral verhalten. Die Werte von BSG und Elektrophorese, die Rückschlüsse auf die entzündliche Aktivität der Erkrankung zulassen, zeigen keine analogen Unterschiede (Tabelle 15).

Die Mittelwerte der Gruppe D - Behandlung mit Antiphlogistika, Gold und Steroiden - sind zum Vergleich mit aufgeführt, weitere statistische Berechnungen verbieten sich jedoch wegen der geringen Größe der Gruppe ($n=7$) und der daher rührenden ungleichmäßigen Verteilung der Gruppengrößen.

In den Tabellen 16 - 19 werden die Ergebnisse von 1971 und 1973, getrennt für die einzelnen Therapiegruppen, miteinander verglichen. Dabei muß jedoch die Therapie, die in den Jahren vor 1971 durchgeführt wurde, nicht unbedingt mit der jetzigen Zuordnung übereinstimmen. Besonders beim Vergleich der BSP-Werte kommt in der Gruppe D ($n=7$) wieder die große Streubreite der Werte bei geringer Anzahl zum Ausdruck, so daß der scheinbare Abfall der Retention wohl nicht auf die Therapie zurückgeführt werden kann. Bei den übrigen Gruppen und Untersuchungen gibt es, insbesondere in Bezug auf die Leberfunktion, keine wesentlichen Verschiebungen zu den jetzigen Werten. Der oben erwähnte, bei der Untersuchung 1973 gefundene Unterschied zwischen den Gruppen B und C bezüglich der Leberzellfunktion ist bei der Untersuchung von 1971 im Trend zu erkennen, ließ sich jedoch statistisch nicht sichern.

Untersuchung	A(n=27)	B(n=16)	C(n=20)	D(n=7)	p-Wert
Alter (Jahre)	54,1 ± 13,2	47,0 ± 10,2	58,5 ± 9,1	54,6 ± 12,4	B/C 0,01
Gewicht (%)	103,9 ± 14,4	104,8 ± 14,8	93,6 ± 19,3	98,8 ± 13,2	A/C 0,05 B/C 0,05
BSG (mm)	24,2 ± 24,8	20,2 ± 16,6	33,3 ± 24,3	28,9 ± 19,9	n.s.
Ges.Eiweiß (g%)	7,8 ± 0,5	7,3 ± 0,7	7,4 ± 0,7	7,6 ± 0,3	n.s.
Albumin (rel%)	56,0 ± 7,9	57,3 ± 7,3	55,3 ± 4,9	53,7 ± 4,2	n.s.
alpha-2G(rel%)	9,1 ± 1,8	9,9 ± 2,2	10,3 ± 2,2	10,9 ± 0,9	A/D 0,05
gamma-G (rel%)	18,7 ± 6,2	15,6 ± 4,2	17,4 ± 4,9	17,3 ± 3,5	n.s.
SGOT (mU/ml)	4,4 ± 1,1	3,9 ± 2,2	5,6 ± 3,0	5,5 ± 2,5	n.s.
SGPT (mU/ml)	5,1 ± 2,6	4,6 ± 2,4	7,1 ± 7,8	7,3 ± 3,1	n.s.
AP (mU/ml)	33,7 ± 15,9	28,4 ± 8,3	42,0 ± 13,7	30,6 ± 7,2	B/C 0,01 C/D 0,05
gGT (mU/ml)	10,4 ± 6,3	11,4 ± 6,5	16,7 ± 9,6	14,6 ± 5,4	n.s.
Eisen (yg%)	52,1 ± 23,9	52,8 ± 33,6	52,3 ± 21,7	44,3 ± 17,7	n.s.
BSP (mg%)	0,53 ± 0,44	0,34 ± 0,31	0,71 ± 0,53	0,56 ± 0,52	B/C 0,05

Tabelle 15: Vergleich der untersuchten Parameter in Abhängigkeit von der angewandten

Therapie. A=nur Antiphlogistika, B= Antiphlogistika und Gold,

C= Antiphlogistika und Cortison, D= Antiphlogistika und Gold und Steroide.

Untersuchung	1971	1973	p-Wert
BSG (mm)	19,58 [±] 18,5	24,2 [±] 24,8	
Ges. Eiweiß (g%)	7,3 [±] 1,1	7,8 [±] 0,5	
Albumin (rel%)	50,3 [±] 1,5	56,0 [±] 7,9	
alpha-2-G. (")	10,6 [±] 1,7	9,1 [±] 1,8	
gamma-G. (")	21,3 [±] 3,8	18,7 [±] 6,2	
SGOT (mU/ml)	8,2 [±] 2,2	4,4 [±] 1,1	
SGPT (mU/ml)	6,9 [±] 1,6	5,1 [±] 2,6	
AP (mU/ml)	28,5 [±] 8,4	33,7 [±] 15,9	n.s.
BSP (mg%)	0,54 [±] 0,43	0,53 [±] 0,44	n.s.
Eisen (yg%)	69,9 [±] 29,8	52,1 [±] 23,9	

Tabelle 16: Mittelwerte der Therapiegruppe A
(nur Antiphlogistika) im Vergleich
der Jahre 1971 und 1973.

Untersuchung	1971	1973	p-Wert
BSG (mm)	26,7 [±] 18,9	20,2 [±] 16,6	
Ges. Eiweiß (g%)	7,0 [±] 0,6	7,3 [±] 0,7	
Albumin (rel%)	48,9 [±] 6,0	57,5 [±] 7,3	
alpha-2-G. (")	11,1 [±] 1,7	9,9 [±] 2,2	
gamma-G. (")	20,8 [±] 4,6	15,6 [±] 4,2	
SGOT (mU/ml)	7,6 [±] 7,0	3,9 [±] 2,2	
SGPT (mU/ml)	6,9 [±] 1,7	4,6 [±] 2,4	
AP (mU/ml)	31,1 [±] 15,4	28,4 [±] 8,3	n.s.
BSP (mg%)	0,38 [±] 0,18	0,34 [±] 0,31	n.s.
Eisen (yg%)	67,9 [±] 25,0	52,8 [±] 33,6	

Tabelle 17: Mittelwerte der Therapiegruppe B
(Antiphlogistika und Gold) im Vergleich
der Jahre 1971 und 1973

Untersuchung	1971	1973	p-Wert
BSG (mm)	25,7 [±] 25,6	33,3 [±] 24,3	
Ges. Eiweiß (g%)	7,1 [±] 0,7	7,4 [±] 0,7	
Albumin (rel%)	45,3 [±] 16,4	55,3 [±] 4,9	
alpha-2-G. (")	11,0 [±] 1,7	10,3 [±] 2,2	
gamma-G. (")	21,2 [±] 3,2	17,4 [±] 4,9	
SGOT (mU/ml)	6,8 [±] 2,2	5,6 [±] 3,0	
SGPT (mU/ml)	7,9 [±] 2,5	7,1 [±] 7,8	
AP (mU/ml)	31,4 [±] 7,4	42,0 [±] 13,7	0,01
BSP (mg%)	0,63 [±] 0,47	0,71 [±] 0,53	n.s.
Eisen (yg%)	65,6 [±] 23,6	52,3 [±] 21,7	

Tabelle 18: Mittelwerte der Therapiegruppe C
(Antiphlogistika und Cortison) im Vergleich
der Jahre 1971 und 1973.

Untersuchung	1971	1973	p-Wert
BSG (mm)	10,7 [±] 18,6	28,9 [±] 19,9	
Ges. Eiweiß (g%)	7,2 [±] 0,5	7,6 [±] 0,3	
Albumin (rel%)	49,6 [±] 4,9	53,7 [±] 4,2	
alpha-2-G. (")	9,9 [±] 2,5	10,9 [±] 0,9	
gamma-G. (")	21,7 [±] 3,9	17,3 [±] 3,4 ⁿ	
SGOT (mU/ml)	7,6 [±] 2,8	5,5 [±] 2,5	
SGPT (mU/ml)	6,9 [±] 2,6	7,3 [±] 3,1	
AP (mU/ml)	31,3 [±] 12,8	30,6 [±] 7,2	n.s.
BSP (mg%)	0,85 [±] 0,69	0,56 [±] 0,52	n.s.
Eisen (yg%)	50,5 [±] 7,5	44,3 [±] 17,7	

Tabelle 19: Mittelwerte der Therapiegruppe D
(Antiphlogistika und Cortison und Gold)
im Vergleich der Jahre 1971 und 1973

III. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die man gemäß der zuletzt erhaltenen Therapie in Gruppen einteilt, eine Abhängigkeit zwischen Leberzellfunktionsstörung - gemessen an BSP und alkalischer Phosphatase - und der medikamentöse Therapie besteht; und zwar in der Weise, daß die Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden, eine deutlich schlechtere Leberzellfunktion aufwiesen als die mit Gold behandelten Patienten.

Bei der Zuordnung der Patienten zu einer bestimmten Therapiegruppe bestanden gewisse Schwierigkeiten. Etwa Dreiviertel der Patienten hatten im Verlauf ihrer langjährigen Erkrankung schon einmal Cortison bekommen - entweder kurzfristig zur Behandlung akuter Beschwerden oder auch als Dauertherapie. Bei fast der Hälfte der Patienten ist eine Goldbehandlung begonnen worden, die aber bei einem Teil wegen Unverträglichkeitsreaktionen oder Unwirksamkeit wieder abgesetzt wurde (siehe Kap. II.1.1.). Es stellt sich nun die Frage, ob mehrere Jahre nach der letzten Gabe eines dieser Medikamente noch Nachwirkungen auf den Organismus und auf die durchgeführten Untersuchungen zu erwarten sind. Ist es zum Beispiel berechtigt, eine jetzt gefundene Leberfunktionsstörung mit einer fünf Jahre zurückliegenden Gabe von Gold oder Cortison in Zusammenhang zu bringen, als Auswirkung dieser Therapie zu betrachten? Wenn nein, welcher der Untersuchung vorangehende Zeitraum ist zu berücksichtigen? Zur Beantwortung dieser Fragen dient ein kurzer Ausblick auf den Stoffwechsel dieser Medikamente.

Peterson (1959) hat den Metabolismus der Cortisone beim Menschen untersucht. 95 % der Plasma-Steroide sind proteingebunden (Transcortin, auch Albumin), nur der geringe unge-

bundene Teil ist biologisch aktiv und kann in das Gewebe übertreten. Die Konzentration im extravaskulären Raum ist also von der Plasmakonzentration abhängig. Die gemessenen Halbwertszeiten der Plasma-Steroide reichen von 30 Minuten beim Cortison bis zu 220 Minuten bei Dexamethason. Der größte Teil der Metabolisierung läuft über die Leber, nur ein kleiner Teil über die Nieren.

Das Schicksal des Goldes im Organismus ist häufig Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Konzentration und Ausscheidungs-raten konnten jedoch meist nur im Serum gemessen werden. Von Eberl und Altmann (1969) und von Eberl (1974) wurde eine biologische Halbwertszeit von ca. 100 Stunden für den Serum-Goldspiegel angegeben. Die biologische Halbwertszeit ist - im Gegensatz zur physikalischen, die die natürliche Zerfallsrate von radioaktiven Stoffen angibt - von der Stoffwechsel- und Eliminationsleistung des Organismus abhängig und bezeichnet den Zeitraum, in dem 50 % des zugeführten Stoffes aus dem Organismus ausgeschieden wird. Sechs Stunden nach der intramuskulären Injektion ist beim Gold die höchste Konzentration im Serum erreicht. Dabei ist jedoch die Verteilung im Körper noch nicht berücksichtigt. Ein großer Teil des Goldes wird zum Beispiel im retikulo-endothelialen System (RES) gespeichert und von dort nur langsam an den Organismus und ins Serum wieder abgegeben. Nach Witzgall (1967) sind Goldspuren im Gewebe noch drei Jahre nach Absetzen einer Kurzbehandlung nachweisbar. Langness und Thiel (zitiert nach Langness/Burger 1970) haben bei ophthalmologischen Untersuchungen Einlagerungen von Goldsalzen in die Cornea gefunden, die durchschnittlich zehn bis zwölf Wochen nach Absetzen der Behandlung, spätestens aber nach einem Jahr verschwunden waren.

Freyberg et al. (1941, 1942) konnten noch 15 Monate nach Absetzen einer Therapie von 50 mg Au/Woche Goldspuren im Urin nachweisen, bei Patienten mit einer wöchentlichen Dosis von

25 mg noch nach vier bis fünf Monaten. Schattenkirchner und Mitarbeiter (1974) haben Untersuchungen des Gewebe-Goldspiegels mit Hilfe eines Ganzkörperzählers angestellt.

Dabei fanden sie, daß nach ca. 25 Wochen und einer wöchentlichen Dosis von 25 mg Gold ein Fließgleichgewicht im Körper erreicht wird. Die Goldausscheidung im Urin, die etwa 80 - 90 % der gesamten Ausscheidung beträgt, nimmt bis zum Erreichen dieses Fließgleichgewichts parallel dem Gewebespiegel zu. Der mittlere Goldgehalt des Organismus beträgt dann etwa 220 mg, der auch bei weiterer Goldzufuhr nicht mehr wesentlich überschritten wird. Weiterhin errechnete er, daß die Ausscheidungsgeschwindigkeit in zwei Exponentialfunktionen zerlegbar ist, einen schnellen Anteil, in dem 21 % des zugeführten Goldes ausgeschieden werden, und einen langsamen Anteil, in dem 79 % ausgeschieden werden. Dabei beträgt die Halbwertszeit des kurzen Anteils 0,7 Tage, die des langen Anteils 27,3 Tage.

Aus diesen Angaben kann man folgern, daß es nicht gerechtfertigt wäre, bei der Zuordnung zu den verschiedenen Therapiegruppen mehrere Jahre zurückliegende Medikationen von Gold oder Cortison zu berücksichtigen. Als Kompromiß aus den, vor allem beim Gold, doch sehr unterschiedlichen Zeitangaben wurde ein Zeitraum von zwei Jahren gewählt und die in dieser Zeit angewandte Therapie berücksichtigt. Dieser Zeitraum erscheint groß genug, um eine Beeinflussung der jetzigen Untersuchung durch eine frühere Therapie ausschließen zu können, aber auch klein genug, um die Aussagekraft nicht allzusehr zu verwischen.

Der BSP ist wegen seiner Zuverlässigkeit und seiner Organspezifität als Routinemethode zur Erfassung von Funktionsstörungen der Leberzelle ein allgemein anerkannter und gebräuchlicher Test (Südhof und Kuhlmann 1961, Imesch, Häcki und Bircher 1973, Spech und Wernze 1974, Schwager, Brüggmann und Maaß 1973). Er erfaßt ein ziemlich breites Spektrum, angefangen von akuten und chronischen Hepatitiden, Zirrhosen, Verfettung verschiedener Genese (toxisch,

Diabetes mellitus, Alkohol..), bis hin zu cholestatischen und cholangitischen Bildern.

Erhöhte BSP-Retentionswerte wurden von vielen Untersuchern bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gefunden (Rau und Kühn 1972, Vido u.a. 1965, Langness 1969); dieser Befund deckt sich mit unserem Ergebnis: in der von uns untersuchten Patientengruppe wurden in 48,6 %, d. h. bei 34 Patienten, pathologische BSP-Werte gefunden. Diese offensichtlich vorliegende Leberfunktionsstörung wird übereinstimmend als Krankheitsfolge der rheumatoiden Arthritis angesehen. Jedoch besteht über die genauen ursächlichen Zusammenhänge bisher keine Einigkeit. Biopsische Befunde haben gezeigt, daß es keine rheumatische bzw. rheumatoide Hepatitis - wie man früher glaubte - gibt, sondern daß man allenfalls unspezifische Reaktionen des mesenchymalen Lebergewebes sieht (Langness, Selmaier und Opitz 1969).

Auch wird betont, daß keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der laborchemisch nachweisbaren Funktionsstörung und der Schwere der morphologischen Veränderungen nachweisbar war (Schäfer 1962, Langness, Selmaier und Opitz 1969). Abweichend davon fanden Rau und Kühn (1972) jedoch bei erhöhter Aktivität der rheumatoiden Arthritis vermehrte Zellinfiltrate in den Portalfeldern. Diese beiden Untersucher sahen auch eine Korrelation der BSP-Erhöhung mit der rheumatisch-entzündlichen Krankheitsaktivität bei ihren Patienten und bestätigten damit vorangegangene und auch spätere Berichte anderer Autoren (Vido und Fecurkova 1965, Langness 1969, Kierat 1973, Rau, Rondez und Grob 1971).

In keiner dieser Untersuchungen konnten Zusammenhänge der BSP zu Dauer oder Stadium der rheumatoiden Arthritis oder zum Alter der Patienten hergestellt werden. Das deckt sich auch mit unseren Befunden, während die Beziehung der BSP zur rheumatischen Aktivität in unserer Patientengruppe nicht sichtbar wird.

Nur in wenigen Berichten wird auf mögliche Einwirkungen durch die medikamentöse Therapie eingegangen. Langness (1969) prüft die Frage, ob schädliche Auswirkungen einer Gold- oder Pyrazolontherapie auf die Leberfunktion erkennbar werden, findet wider Erwarten eine Verbesserung der Funktion, die er auf die aktivitätssenkende Wirkung dieser Therapie zurückführt. Ebenfalls eine Verbesserung der Leberfunktion nach einer Goldtherapie wird von Kierat berichtet (1973). Sahi und Mitarbeiter (1976) fanden bei histologischen Untersuchungen der Lebern von Rheumakranken reaktive und granulomatöse, hepatitisähnliche Veränderungen, die sie überwiegend auf eine toxisch-allergische Wirkung der verabfolgten anti-rheumatischen Therapeutika zurückführen.

In den bioptischen Befunden wird auffallend häufig eine verschiedengradig ausgeprägte Leberzellverfettung erwähnt (Vido und Fecurkova 1965, Langness, Selmaier und Opitz 1969, Rau und Kühn 1972), wobei die toxische Wirkung der verwendeten Medikamente zur Erklärung herangezogen wird (Langness, Selmaier und Opitz 1969). Im Übrigen jedoch wird diesem Befund keine größere Bedeutung beigemessen.

Eine Leberzellverfettung kann aber auch auftreten als Folge eines steroidinduzierten Diabetes mellitus (Thaler 1966, Dölle und Martini 1959 und 1962, Scriba und v. Werder 1972, Brunner u.a. 1974), und diese morphologische Veränderung findet, wie wir gesehen haben, ihren Niederschlag in einer Störung der BSP-Retention. So könnte die von uns gefundene Abhängigkeit der BSP-Retention von der angewandten Steroidtherapie ihre Erklärung finden.

Da jedoch eine durch Übergewicht hervorgerufene Fettstoffwechselbeeinträchtigung ebenfalls eine Leberzellverfettung und somit BSP-Veränderungen bewirken kann, haben wir das Körpergewicht der Patienten in die Untersuchung mit einbezogen.

Hier finden sich jedoch keine mit den Werten der BSP-Retention gleichsinnigen Verhältnisse, ja das Gewicht in den cortisonbehandelten Patientengruppen C und D liegt sogar eher unter dem Normalgewicht und auch unter dem der beiden anderen Gruppen (siehe Tabelle 15).

Auch die alkalische Phosphatase war Gegenstand einiger der genannten Untersuchungen. Auch in der vorliegenden Arbeit wurden bei 20 Patienten - das entspricht 29 % - erhöhte Werte für die alkalische Phosphatase gefunden.

Frank und Klenmayer (1968) beobachteten in Übereinstimmung mit uns eine Korrelation der alkalischen Phosphatase zum Schweregrad der Erkrankung (ausgedrückt im Schweregrad nach Steinbrocker), nicht aber zu Geschlecht oder Alter des Patienten. Sie vertraten dabei die These, daß eine rheumatisch bedingte Osteoporose, die mit erhöhter Osteoblastentätigkeit einhergehen soll, für die Herkunft der alkalischen Phosphatase im Serum verantwortlich zu machen sei. Das konnte jedoch schon von Kendall, Cockel und Becker (1970 und 1971) überzeugend widerlegt werden, die bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zusätzlich zur Phosphatase die leberspezifische 5-Nucleotidase bestimmt haben und in allen Fällen ein gleichsinniges Verhalten der beiden Enzyme nachweisen konnten und daher die Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf eine Leberschädigung zurückführten. «

In der vorliegenden Untersuchung wird bei der alkalischen Phosphatase die gleiche Abhängigkeit von der angewandten Therapie erkennbar wie bei der BSP-Retention: in der cortisonbehandelten Gruppe C fanden sich am häufigsten pathologische Werte, nämlich 11 mal von insgesamt 20 pathologischen Werten (siehe auch Tabelle 9), für die alkalische Phosphatase. Der Unterschied zur goldbehandelten Gruppe B wird ebenfalls sichtbar (Tabelle 15).

Glukokortikoide können bei Langzeittherapie eine Osteoporose als unerwünschte Nebenwirkung hervorrufen (Hahn u.a. 1974, Meyler und Herxheimer 1967, Jesserer 1967, Scriba u.a. 1972), doch auch hier ist die Osteoporose nicht als Ursache und Erklärung der erhöhten Phosphatase-Werte heranzuziehen. Nach allgemeiner Auffassung gelten nämlich normale Werte der alkalischen Phosphatase als differentialdiagnostisches Zeichen für Osteomalazie (Schön und Südhof 1965). Ein besonders häufiges Auftreten einer Osteomalazie ist jedoch weder im Zusammenhang mit der rheumatoiden Arthritis noch mit einer Cortison-Behandlung beschrieben worden.

Im Gegensatz zu uns fanden Kendall und Mitarbeiter (1970) höhere AP-Werte bei Patienten mit aktiverer Erkrankung, von denen jedoch weniger Patienten Corticosteroide erhalten hatten als die Vergleichsgruppe. Zur Überprüfung des Cortisoneffekts wurden drei Patienten wenige Tage gezielt mit Steroiden behandelt, deren zuvor erhöhte AP- und 5-Nucleotidase-Werte daraufhin deutlich absanken. Ob eine derartige Erscheinung auch bei einer Langzeittherapie bestehen bleibt, wurde nicht nachgeprüft.

Wie schon erwähnt, kann der Bromthaleintest - auf dem Weg über die Beeinträchtigung der Leberfunktion - durch die verschiedensten Medikamente beeinflusst werden. Abgesehen von der Cortisonwirkung konnten bei unseren Patienten kaum toxische Einflüsse der antirheumatischen Medikamente auf die Leber nachgewiesen werden.

In den Therapiegruppen ohne Cortisonmedikation liegen die BSP-Mittelwerte im Normbereich bzw. dicht über der oberen Normgrenze (siehe Tabelle 15, Gruppe A und B), doch nur in einem Fall ist ein vorübergehender Transaminasenanstieg aufgetreten; ernstere Komplikationen, wie sie im Schrifttum beschrieben werden, gab es jedoch nicht.

Es stellt sich die Frage, ob die benutzten Medikamente direkt die BSP-Elimination durch die Leberzelle beeinflussen können, so daß eine echte Leberfunktionsstörung nur vorgetäuscht würde. Wernze und Spech (1974) haben derartige Einwirkungen zusammengetragen und übersichtlich dargestellt. Von den in diesem Zusammenhang interessanten Arzneimitteln finden nur die Glukokortikoide Erwähnung. Und zwar wird nach Cook et al. (1970) bei Hepatitis-Kranken eine Beschleunigung der BSP-Farbstoffausscheidung nach Cortisonbehandlung erreicht. Dabei ist nicht bekannt, ob man diesen Befund auf Lebergesunde übertragen kann. Unter dieser Voraussetzung müßten sogar die von uns in der Gruppe C gefundenen Zahlen noch zu niedrig liegen, die Unterschiede zu den anderen Gruppen deutlicher werden.

Thompson und Williams (1965) berichteten nach Untersuchungen an nur 32 Patienten über eine Altersabhängigkeit des BSP-Tests, die durch eine verminderte Speicherkapazität der altersatrophischen Leber hervorgerufen sein sollte. Bei späteren Nachuntersuchungen an weitaus größeren Patientenzahlen (bis zu 900 Patienten) konnten diese Befunde nicht bestätigt werden (Koff et al. 1973, Schwager u.a. 1973). Trotzdem ist diese Überlegung in unsere Untersuchung einbezogen worden. Bei der Bildung von Patientengruppen nach ihrem Lebensalter (Kap. II. 1.3.4.) konnten keine Unterschiede der BSP-Retention festgestellt werden (Kap. II. 2.1.4.).

Da eine Goldbehandlung die größte Aussicht auf Erfolg hat, wenn sie möglichst früh und nicht erst als ultima ratio angewendet wird (s.a. Witzgall 1967), kann man postulieren, daß die Patienten der Gruppe C (Cortison-Behandlung) in der Regel länger und schwerer krank sind als die Gruppe B (Gold-Behandlung).

Das bestätigt sich auch in der vorliegenden Untersuchung: die mittlere Krankheitsdauer lag bei den cortisonbehandelten mit 14 Jahren deutlich höher als in der goldbehandelten Gruppe mit 7,5 Jahren. Ebenso waren in C mehr Patienten der höheren Krankheitsstadien (III + IV) anzutreffen als in B. Aber diese Faktoren wurden ja isoliert geprüft, Patientengruppen nach Dauer und Schweregrad der Erkrankung eingeteilt. Doch diese Faktoren ließen, wie schon gesagt, keinen Einfluß auf die Leberfunktion erkennen.

Auch konnten wir keine Zusammenhänge finden zwischen der Aktivität der Erkrankung - gemessen an gamma - und alpha-2-Globulin, die nach Langness (1962) brauchbare Indikatoren für die entzündliche Aktivität sind - und der BSP-Retention. Bei der Aufschlüsselung der Krankheitsdaten nach den verschiedenen Gesichtspunkten (Stadium, Therapie usw.) ergaben sich keine parallelen Verhaltensweisen der beiden Parameter. Auch die Annahme von Langness (1962), daß eine Goldbehandlung sich auf die Aktivität der Erkrankung und diese einen Einfluß auf die Höhe der BSP-Retention ausübt, findet in unserer Untersuchung keinen Niederschlag. Eine klinische Klassifizierung der Krankheitsaktivität, entsprechend etwa den Kriterien von Voit und Camp (1962), oder eine Bestimmung der Immunglobuline im Serum, auf deren Wert zur Verlaufskontrolle Frank (1974) hingewiesen hat, haben uns leider nicht vorgelegen.

Zur Sicherung der in dieser Untersuchung gefundenen Abhängigkeit der Leberzellfunktion von der angewandten Cortison-Behandlung sind jedoch wegen der kleinen Zahl der untersuchten Patienten und des sich daraus ergebenden statistischen Fehlers weitere Langzeituntersuchungen notwendig.

IV. Zusammenfassung

Untersucht wurde eine Gruppe von 70 Patienten mit einer sicheren rheumatoiden Arthritis, deren retrospektiv dokumentierte Behandlungszeit im Mittel 7,1 Jahre beträgt, wobei etwa 16 Monate prograd erfaßt werden. Dabei konnten 17 der ursprünglich 87 Patienten aus verschiedenen Gründen nicht mehr berücksichtigt werden.

Es fand sich eine deutliche Störung der Leberzellfunktion, nämlich in 34 Fällen (= 48,6 %) eine erhöhte BSP-Retention und in 20 Fällen (= 28,6 %) erhöhte AP-Werte.

Nach langdauernder Therapie mit Antiphlogistika und Gold liess sich keine Leberzellschädigung nachweisen, dagegen fanden wir eine durch den BSP-Test und die AP erfaßte Beeinträchtigung der Leberfunktion nach längerer Cortison-Therapie.

Es liess sich jedoch keine Abhängigkeit der Leberfunktion von der Schwere, Dauer oder Aktivität der Erkrankung zeigen.

Ein arzneimittelbedingter, dosisunabhängiger Leberschaden in Form einer Cholestase oder hepatitischen Reaktion wurde nicht beobachtet.

Literaturverzeichnis

1. Athreya, B.H., Moser, G., Cecil, H.S., Myers, A.R.:
Aspirin-Induced Hepatotoxicity in Juvenile
Rheumatoid Arthritis.
Arthr. Rheum. 18, 347-352, 1975
2. Brunner, P., Pesch, H.-J., Matzkies, F., Grabner, W.:
Organverfettung nach Kortikoid-Applikation.
Fortschr. Med. 92, 389-392, 1974
3. Build and Blood Pressure Study.
Bd. 1, Society of Actuaries, Chicago 1959
4. Burger, R., Langness, U.:
Untersuchungen über hepatotoxische Nebenwirkungen von
Goldpräparaten nach Langzeitbehandlung der chronischen
Polyarthritits.
12. Int. Rheumat. Kongress, Prag 1969
5. Cockel, R., Kendall, M.J., Becker, J.F., Hawkins, C.F.:
Serum biochemical values in rheumatoid disease.
Ann. Rheum. Dis. 30, 166-170, 1971
6. Cook, G.C., Velasco, M., Sherlock, S.:
Effect of corticosteroid therapy on bromsulphthalein
excretion in active chronic hepatitis.
Gut 9, 270-283, 1968
7. Dölle, W.:
Weitere Arzneimittel in: Arzneimittel und Leber.
III. Int. Symposion ed.: W. Gerok und K. Sicking,er,
Stuttgart - New York 1975
8. Dölle, W., Martini, G.A.:
Gelbsucht als Verschlusssymptom als Leitsymptom bei
Virushepatitis, Arzneimittelschäden in der Schwanger-
schaft und bei Neugeborenen.
Act. hepato - splenol 6, 138-155 und 225-247, 1959 und
9, 74-85, 1962
9. Dyer, N.H., Kendall, M.J., Hawkins, C.F.:
Malabsorption in rheumatoid disease.
Ann. Rheum. Dis. 30, 626-630, 1971
10. Eberl, R.:
Goldbehandlung der Polyarthritits chronica.
Wien. Klin. Wschr. (Suppl.) 86, Suppl. 25,
3-22, 1974

11. Eberl, R., Altmann, H.:
Goldbehandlung der rheumatischen Erkrankungen.
Wien. Klin. Wschr. 31, 950-955, 1969
12. Faivre, J., Faivre, M., Lery, L., Paillard, P.:
Hepatotoxicité de l'aspirine.
J. Med. Lyon 55, 317-324, 1974
13. Frank, O.:
Klinische und immunologische Parameter der p.c.P.
als Grundlagen für Aktivitätskontrolle und Verlaufs-
diagnostik.
Wien. Klin. Wschr. (Suppl.) 86, Suppl. 130 (0), 1-22,
1974
14. Frank, O., Klenmayer, K.:
Die alkalische Serumphosphatase und ihre Beein-
flussung durch Kortikosteroide bei Erkrankungen
des rheumatischen Formenkreises.
Z. Rheumaforsch. 27, 142-149, 1968
15. Freyberg, R.H., Block, W.O., Levey, S.:
Metabolism, toxicity and manner of action of gold
compounds used in the treatment of arthritis.
J. Clin. Invest. 20, 401-412 u.
Ann. Rheum. Dis. 3, 77-89, 1942
16. Hahn, T.J., Boisseau, V.C., Avioli, L.V.:
Effect of Chronic Corticosteroid Administration on
Diaphyseal and Metaphyseal Bone Mass.
J. Clin. Endocrin. Metab. 39 (2), 274-282, 1974
17. Hansten, P.-H.:
Arzneimittelinteraktionen.
Stuttgart 1974
18. Hilton, A.M., Boyes, B.E., Smith, P.J., Sharp, J.,
Dymock, I.W.:
Liver Disease in Patients with Joint Symptoms.
Digest. 10, 355-356, 1974
19. Iancu, T.C.:
Liver Injury by Salicylates.
Clin. Res. 24, 168 A, 1976
20. Imesch, B., Häcki, W., Bircher, J.:
Was mißt die BSP-Retention?
Schweiz. Med. Wschr. 103, 397-403, 1973
21. Jacobs, J.C.:
Sudden death in arthritic children.
J. Amer. Med. Ass. 199, 932, 1967

22. Kappert, J., Börngen, U., Massarrat, S.:
Leberzellschädigung bei Patienten mit rheumatoider
Arthritis.
Verh. Dtsch. Ges. Rheumat. Bd. 3, 238-239, 1974
23. Kelsey, W.M., Scharyj, M.:
Fatal hepatitis probably due to indomethacin.
J. Amer. Med. Ass. 199, 586, 1967
24. Kendall, M.J., Cockel, R., Becker, J., Hawkins, C.F.:
Raised serum alkaline phosphatase in rheumatoid
disease.
Ann. Rheum. Dis. 29, 537-540, 1970
25. Kierat, J.:
Ocena (= Assessment of liver function in patients with
R.A.).
Rheumatologia (Warszawa) 11, 11-17, 1973
26. Klinge, F.:
Ergebn. allg. Path. u. path. Anat. 27, 1, 1933
27. Koff, R.S., Garvey, A.J., Burney, S.W., Bell, B.:
Absence of an age effect on sulfobromophthalein
retention in healthy men.
Gastroenterology 65, 300-302, 1973
28. Krüskemper, H.L.:
Steroide.
in: III. Int. Sympos. ed.: W. Gerok u. K. Sickinger,
Stuttgart - New York 1975
29. Langness, U.:
Die Bromsulphalein-Retention als Index für die Aktivität
der chronischen Polyarthritits.
Z. Rheumaforsch. 28, 152-159, 1969
30. Langness, U., Burger, R.:
Voraussetzungen der Goldtherapie bei chronischer Poly-
arthritits.
Mediz. Klinik 65, 1073-1076, 1976
31. Langness, U., Selmair, H., Opitz, K.:
Rheumatoide Hepatitis?
Münchn. Mediz. Wschr. 111, 2486-2489, 1969
32. Masheter, H.C., Hardy, S.M.:
Serum-Enzymes and Drug Toxicity.
Lancet 1970/I, 950

33. Meyler, L., Herxheimer, A. (Eds.):
Side effects of drugs. Volume VI.
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1968,
pp. 101-139, 223-231
Side effects of drugs, Amsterdam 1967,
pp. 391-395
34. Muscat-Baron, J.M., Freeman, D.M.:
Toxic hepatitis following phenylbutazone therapy.
Brit. J. Clin. Pract. 20, 437, 1966
35. N.N.:
Does aspirin harm the liver?
Lancet 1974/1, 667
36. N.N.:
Art und Prognose von Cortisonschäden am Knochen?
Dtsch. Med. Wschr. 92, 2364, 1967
37. Peterson, R.E.:
Metabolism of Adrenocorticosteroids in Man.
Annals of the New York Academy of Science 82,
846-852, 1959
38. Rau, R., Kühn, H.A.:
Die Leber bei der progredient-chronischen
Polyarthrititis.
Schweiz. Med. Wschr. 102, 635-640, 1972
39. Rau, R., Rondez, R., Grob, P.:
Leberfunktion und Morphologie bei der progredient
chronischen Polyarthrititis.
Z. Rheumaforsch. 30, 205-213, 1971
40. Rössle, R.:
Hdb. Spez. Path. Anat. Hist. Bd. V, 1. Teil,
Berlin 1933
41. Ropes, M.W., Bennet, G.A., Jacox, R., Jessar, R.A.:
Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis,
1958 revision.
Bull. Rheum. Dis. 9, 175, 1958
42. Sahi, J., Heer, U., Tschakert, H.J.:
Die Leber bei der rheumatoiden Arthritis.
Therapiewoche 26, 7003-7006, 1976
43. Schäfer, R.:
Ergebnisse von Leberpunktionen bei primär-chronischer
Polyarthrititis.
Bull. Schweiz, Akad. Med. Wiss. 18, 79-88, 1962

44. Schattenkirchner, M.:
Die Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit Gold.
Habilitation München 1974
45. Schön, R., Südhof, H.:
Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose
innerer Krankheiten.
Stuttgart 1965, pp. 402-403
46. Schwager, A., Brüggmann, E., Maaß, M.:
Untersuchungen über die Altersabhängigkeit der Brom-
sulfaleinretention.
Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. 33, 85-87, 1973
47. Scriba, P.C., v. Werder, K.:
Wirkungen und Nebenwirkungen der Glukokortikoide.
Internist 13, 261-269, 1972
48. Seaman, W.E., Plotz, P.H.:
Effect of Aspirin on Liver Tests in Patients with RA
or SLE and in Normal Volunteers.
Arthr. Rheum. 19, 155-160, 1976
49. Seidel, K., Siering, H.:
Langzeittherapie der rheumatoiden Arthritis.
Z. Ges. Inn. Med. 28, 64-68, 1973 (Ber. Ges. Inn. Med. 1972)
50. Spech, H.-J., Wernze, H.:
Vergleichsanalyse von Bromsulphthalein-Eliminationskurven,
relativer Speicherkapazität, Transportmaximum und Farb-
stoffretention nach 45 min.
Klin. Wschr. 52, 499-504, 1974
51. Südhof, H., Kuhlmann, H., Riegel, P.K.:
Zur Methodik und Bewertung des Bromthaleintestes.
Med. Welt 12, 1075, 1961
52. Steinbrocker, O., Traeger, C., Battermann, R.:
Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis.
J. Amer. Med. Ass. 140, 659-662, 1949
53. Taubner, A.:
Bericht über 100 Leberbiopsien bei primär-chronischer
Polyarthrititis.
Z. Rheumaforsch. 22, 443-451, 1963
54. Thaler, H.:
Die Fettleber und ihre Probleme.
Internist 7, 21-27, 1966

55. Thaler, H.:
Die arzneimittelbedingten Leberschäden.
Therapiewoche 18, 776-782, 1968
56. Thompson, E.N., Williams, R.:
Effect of age on liver function with particular
reference to bromsulphalein excretion.
Gut 6, 266-269, 1965
57. Vido, I., Fecurkova, R.:
Funktionsstörungen der Leber bei progressiver Poly-
arthritis und deren Beziehungen zur Dauer der Er-
krankung.
Z. Rheumaforsch. 24, 197, 1965
58. Voit, R., Gamp, A.:
Z. Rheumaforsch. 21, 3, 1962
59. Wepler, W., Wildhirt, E.:
Klinische Histopathologie der Leber.
Stuttgart 1968
60. Wernze, H., Spech, H.J.:
Veränderungen der Bromsulphalein-Elimination durch
Pharmaka.
Mat. Med. Nordm. 26, 306-316, 1974
61. Witzgall, H.:
Goldbehandlung des chronischen Gelenkrheumatismus.
Internist 8, 250-253, 1967
62. Zimmermann, H.J.:
Papaverine revisited as a hepatotoxin (editorial).
New Eng. J. Med. 281, 1364, 1969

Lebenslauf

20.9.1950	geboren in Goßfelden, Krs.Marburg Eltern: Dr.med.Martin Pfaff und Ruth Pfaff, geb. Erbe
1957-1960	Volksschule in Goßfelden
1960-1968	Gymnasium Philippinum in Marburg
21.6.1968	Abitur am Gymnasium Philippinum
WS 1968/69	Aufnahme des Medizinstudiums an der Philippsuniversität Marburg
1971/72	Klinisches Studienjahr im Lehrkrankenhaus Fulda
23.8.1974	Staatsexamen an der Philippsuniversität Marburg
Oktober 1974 - Oktober 1975	Medizinalassistentenzeit in: Medizinische Klinik und Medizinische Poliklinik der Universität Marburg, Chirurgische Abteilung des Diakoniekrankenhauses Marburg - Wehrda
Januar 1976 - Dezember 1977	Pathologisches Institut, Stadtkrankenhaus Kassel
seit Januar 1978	Psychosomatische Fachklinik "Am Hainberg", Bad Hersfeld

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Professoren und Dozenten:

Allner, Amon, Aurich, Bode, Bommer, Buchholz, Dimroth,
Ehrhardt, Eicke, Eissner, Exner, Faust, Frenzel, Friedrich,
Ganz, Göttner, Graul, Hässler, Hensel, Hering, Hess,
Hildebrandt, Hort, Jacob, Karlson, Keil, Kläring, Klaus,
Kleinsasser, Knauff, Krüpe Kühnel, Linneweh, Maroske,
Martini, Nesswetha, Nieth, Nöth, Petry, Planz, Reim,
Reitter, Remschmidt, Rind, Rohen, Schleyer, Schmid,
Scriba, Seidel, Spiegelberg, Thoenes, Uhlarik, Walcher,
Wehrmeyer, Wendt, Werner, Wette.

